

Facteurs génétiques et immunologiques

Polymorphismes HLA et lipoprotéines

La prédisposition à l'artériopathie des membres inférieurs n'est pas uniquement déterminée par des différences d'exposition à des facteurs environnementaux; des facteurs irréversibles comme l'âge (et dans une moindre mesure le sexe) et certains génotypes particuliers semblent favoriser le développement de l'athérosclérose. Contrairement aux mutations ponctuelles conduisant à des maladies rares transmissibles de façon mendélienne, des polymorphismes génétiques, souvent fréquents, augmentent la prédisposition à la maladie des individus porteurs. Du fait de leur grande fréquence, ces polymorphismes peuvent contribuer à une fraction importante des pathologies vasculaires. D'une manière générale, la littérature analysée a surtout étudié les phénotypes particuliers retrouvés chez les diabétiques, concernant le système majeur d'histocompatibilité (HLA) et le gène de l'insuline. Étant donné le rôle que les lipides et l'hypertension artérielle sont supposés jouer dans l'athérosclérose, des études ont également été menées sur le polymorphisme des apolipoprotéines et sur le gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Enfin, la mutation génique de certains déterminants de l'immunité a été ponctuellement reliée à la présence de l'artériopathie l'augmentation du groupe sanguin N. diminution du groupe sanguin O chez les patients claudicants (Norrgrad et coll., 1989). L'augmentation des taux d'immunoglobulines A et du composant C4 du complément est associée à l'athérosclérose (Muscarì et coll., 1988)]. En ce qui concerne les risques génétiques de développer une AOMI, l'attention se porte actuellement sur le polymorphisme des facteurs de coagulation, en particulier sur celui du fibrinogène (Cambien, 1994; Froguel et coll., 1994). L'analyse de la distribution des antigènes HLA chez des patients athéroscléreux (n = 357), comparativement à des sujets sains (n. = 619), montre

une distribution préférentielle de certains allèles suivant la localisation de l'athérosclérose (Kovalev et coll., 1990). Cette analyse a également permis de déterminer le risque relatif de développer une pathologie en fonction de la présence ou non de l'allèle. Enfin, une relation a été trouvée entre deux loci (B et C) du système HLA et certains marqueurs lipidiques (en particulier le taux de HDL - cholestérol) (tableau 9-I).

Tableau 9-I - Distribution des antigènes HLA et prédisposition à l'athérosclérose dans ses diverses localisations (Kovalev et coll., 1990)

Ischémie cardiaque		AOMI	Athérosclérose cérébrale		
Ag HLA	RR	Ag HLA	RR	Ag HLA	RR
B16	2,2	B16	2,3	B12	1,3
B35	1,8	B27	2,0	B17	3,9
Cw2	8,3	Cw2	5,3	Cw2	6,2

RR: risque relatif par rapport à la population témoin

Ag HLA: antigène du complexe majeur d'histocompatibilité.

Les études sur le polymorphisme génétique des apolipoprotéines démontrent des relations - par le biais du taux des lipides sanguins - entre la présence de certains allèles et le développement de l'athérosclérose (Renard et coll., 1991). Il existerait un lien entre deux polymorphismes rares de l'apoprotéine B et l'atteinte athéroscléreuse (Monsalve et coll., 1988). Ce lien semble s'effectuer par l'intermédiaire des taux de différents lipides sanguins, et en particulier du cholestérol (Monsalve et coll., 1989 et 1990). La présence simultanée des deux polymorphismes aurait un effet additif, potentialité quand ils sont associés avec l'allèle e4 du gène de l'apoprotéine E (Ukkola et coll., 1993).

L'allèle U du gène de l'insuline est associé à une prévalence supérieure de complications athérotrombotiques, donc à une longévité plus courte; d'ailleurs, la fréquence de cet allèle est faible dans les groupes de personnes particulièrement âgées (Nerop et coll., 1985). Certains déterminismes génétiques pourraient être communs aux différentes affections liées à une insulino-résistance (diabète non insulino-dépendant, obésité androïde, anomalies des LDL, hypertension artérielle, angor microvasculaire). Une liaison génétique a d'ailleurs été récemment trouvée entre le gène du récepteur des LDL qui est présent sur le chromosome 19 et le profil lipoprotéinique athérogène fréquemment retrouvé chez les patients diabétiques. Ce phénotype entraîne à lui seul un risque d'infarctus multiplié par 3 et des données récentes suggèrent l'existence d'une insulino-résistance même chez les sujets normoglycémiques. Il est possible que d'autres phénotypes puissent co-ségrégger indépendamment du diabète non insulino-dépendant. Cependant, lorsqu'ils sont présents sous certaines formes alléliques, ils conduisent spécifiquement chez les sujets diabétiques à des phénotypes prédisposant aux complications

micro- et macro-angiopathiques. C'est peut être le cas de la lipoprotéine (a) dont les taux élevés, génétiquement déterminés, semblent associés à la maladie coronarienne dans des familles et chez des patients diabétiques non insulino-dépendants, non apparentés. Le génotype DD du polymorphisme d'insertion/délétion du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine semble être associé à un risque élevé de maladie coronarienne sévère chez les patients diabétiques non insulino-dépendants.

Polymorphisme du fibrinogène

En ce qui concerne plus précisément l'AOMI, les polymorphismes fonctionnels des facteurs de coagulation sont aujourd'hui largement étudiés dans des populations atteintes de pathologies athéromatobotiques. Le facteur le plus étudié est le fibrinogène. Depuis quelques années, il est admis que le fibrinogène est un des facteurs les plus prédictifs de risque vasculaire, d'une prédictibilité même supérieure à celle du cholestérol ou de ses fractions. La concentration plasmatique du fibrinogène est sous dépendance génétique et sous stimulation environnementale. La fibrinogénémie est un exemple de l'association de l'inné et de l'acquis dans la physiologie comme dans la pathologie: elle varie en fonction de l'âge, du sexe, de la race, du tabagisme, du poids, du régime alimentaire (en particulier, de la consommation d'alcool et de poisson), du bilan lipidique, de l'état bucco-dentaire... Les parts relatives de l'inné et de l'acquis sont difficiles à déterminer exactement, mais on admet actuellement que la part de l'héritabilité, calculée par les études de génétique des populations, est inférieure ou égale à 50 %. On connaît quelques éléments de la régulation de la synthèse du fibrinogène. Le fibrinogène est un dimère dont chaque élément de base est lui-même formé de trois chaînes (a, b, g). La synthèse de chaque chaîne dépend de gènes différents. C'est le taux de synthèse des chaînes b qui régule le taux global de synthèse du fibrinogène. Il existe dans la population des polymorphismes sur chacun des gènes qui peuvent agir sur la structure et la quantité de fibrinogène. Au moins sept d'entre eux - dont deux seulement dans les régions codantes - sont techniquement facilement accessibles. Des liens pourraient exister entre certains polymorphismes génétiques, en particulier dans la région du promoteur qui contient les séquences inductibles du gène de la chaîne b. et le taux plasmatique de fibrinogène. Cependant, rien n'est encore clair puisque certains phénotypes du fibrinogène semblent avoir un rôle prédictif sur les risques de complications vasculaires de la maladie athéromatobotiques; cet effet ne serait pas directement dû à la concentration plasmatique du fibrinogène, mais peut être à sa fonction. Le fibrinogène est une des molécules de l'inflammation, et sa synthèse est induite par les cytokines, en particulier par l'interleukine 6. Toutes les conditions pathologiques qui s'accompagnent d'un état

inflammatoire peuvent donc entraîner une augmentation du fibrinogène. Le tabagisme est directement corrélé à la concentration plasmatique de fibrinogène. L'effet stimulant du tabac sur la concentration plasmatique de fibrinogène est modulé par le polymorphisme des gènes du fibrinogène. Ceci illustre de manière très explicite les rôles respectifs de l'inné et de l'acquis dans le déterminisme de la fibrinogénémie.

On peut raisonnablement prédire que de nombreux autres variants génétiques de molécules impliquées dans l'athéromatose vont être identifiés dans les années qui viennent. Ceci devrait nous permettre de mieux comprendre l'étiologie des mécanismes de ces maladies, d'améliorer l'identification des individus ayant un risque élevé d'AOMI et de caractériser des individus chez qui des interventions thérapeutiques spécifiques devraient être introduites.

BIBLIOGRAPHIE

CAMBIEN F. Génétique et risque vasculaire. *Sang, Thrombose, Vaisseaux* 1994, **6**: 13-22

FROGUEL P. VELHO G. VIONNET N. Génétique et diabète. *Sann. Thrombose. Vaisseaux* 1994, **6**: 39-46

KOVALEV YP, DZERANOVA NY, SEROVA LD, LITMANOVITCH KY, ZISKENA RA, RUDENKO DI. Comparison of HLA antigen spectrum in atherosclerosis of various localization. *Cor Vasa* 1990, **32**: 118-125

MONSALVE MV, YOUNG R., JOBSIS J. WESEMAN SA, DHAMU S. POWELL JT, GREENHAUGH RM, HUMPHRIES SE. DNA polymorphisms of the gene for apolipoprotein B in patients with peripheral arterial disease. *Atherosclerosis* 1988, **70**: 123-129

MONSALVE MV, YOUNG R. JOBSIS J. WESEMAN SA, DHAMU S. POWELL JT, GREENHALGH RM, HUMPHRIES SE. Study of DNA polymorphisms of the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster in patients with peripheral arterial disease. *Clinical Science* 1989, **76**: 221-228

MONSALVE MV, ROBERSON D, WOOLCOCK NE, POWELL JT, GREENHAUGH RM, HUMPHRIES SE. Within individual variation in serum cholesterol levels: association with DNA polymorphisms at the apolipoprotein B and AI-CIII-AIV loci in patients with peripheral arterial disease. *Clinical Genetics* 1991, **39**: 260-273

MUSCARI A, BOZZOLI C, GERRATANA C, ZACA F. ROVENETTI C, ZAULI D, LA PLACA M, PUDDU P. Association of serum IgA and C4 with severe atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1988, **74**: 179-186

NERUP J. MANDRUP POULSEN T, OWEBACH D, JOHANSEN K. INCERSEV J. TYBIÆRG HANSEN A. Association between DNA-sequences flanking the insulin-gene and atherosclerosis. *Acta Endocrinologica* 1985, **110** (supl 272): 35-41

NORRGÅRD O, BECKMAN G. CEDERGREN B. HLA antigens, blood groups and serum protein groups in patients with intermittent claudication. *Hum. Hered.* 1989, **39**: 192-195

RENARD E. DUPUY AM, MONNIER, CRASTES DE PAULE T A. DNA restriction polymorphisms of the apolipoprotein AI-CIII-AIV gene cluster: a genetic determinant of atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 1991, **8**: 354-360

UKKOLA O, SAVOLAINEN MJ, SA; MELA PI., VON DICKHOFF K. KESANIEMI YA. Apolipoprotein B gene DNA polymorphisms are associated with macro- and microangiopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Genetics* 1993, **44**: 177-184